

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pneumologia

Frequência Cardíaca de Repouso na Fibrose Quística: A sua relação com a gravidade da doença

Pedro Ruivo Magalhães dos Santos

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pneumologia

Frequência Cardíaca de Repouso na Fibrose Quística: A sua relação com a gravidade da doença

Pedro Ruivo Magalhães dos Santos

Orientado por:

Prof. Carlos Lopes

Junho'2018

Resumo/Abstract

Introdução: A Fibrose Quística (FQ) é uma doença rara cuja principal causa de morbilidade/mortalidade é a doença pulmonar. A gravidade da doença é normalmente avaliada com o *Forced Expiratory Volume* (FEV₁). A frequência cardíaca (FC) em repouso é um potencial marcador de gravidade. **Objetivos:** Averiguar a relação entre a FC e o FEV₁ em doentes com FQ e a sua capacidade de previsão do valor do FEV₁. **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo, com revisão dos processos dos doentes seguidos em consulta no Centro especializado de FQ do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) polo Santa Maria, Lisboa. Constituíram-se dois grupos: no primeiro, com 34 doentes, estudou-se a variação da FC de repouso com a gravidade da doença e a capacidade preditiva do valor do FEV₁; no segundo, com 20 doentes, estudou-se a variação da FC com a variação do FEV₁ ao longo de seis anos. **Resultados:** Verificou-se um aumento médio da FC de repouso com o declínio do FEV₁ ($p < 0,05$) e do Índice de Massa Corporal (IMC) ($p < 0,05$), sendo este mais acentuado em mulheres (valor $p < 0,001$). Os doentes com maior declínio do FEV₁ ao longo do tempo eram aqueles com maior aumento da FC ($p < 0,05$). As variáveis com maior capacidade de previsão do valor do FEV₁ foram a FC ($p < 0,05$) e a PaO₂ ($p < 0,001$). **Discussão:** A FC de repouso pode ser interpretada como um parâmetro importante na determinação da gravidade da doença. Poderá vir a integrar sistemas de classificação ou ser um alvo terapêutico nesta doença.

Introduction: Cystic Fibrosis (CF) is a rare disease in which pulmonary involvement is the leading cause of morbidity and mortality. The evaluation of its severity is usually achieved through the Forced Expiratory Volume (FEV₁) values. Resting Heart Rate (RHR) is a potential as a marker disease severity. **Objectives:** To determine the relationship between RHR and FEV₁ and its ability to predict FEV₁ values. **Material and Methods:** Retrospective study, following review of clinical records from patients followed in the Cystic Fibrosis Specialized Centre of the Pulmonology Service of the Northern Lisbon Hospital Centre, Santa Maria pole, Lisbon. To groups were formed: With the first, comprising 34 patients, the variation of the RHR with disease severity, as well as the predictive capacity of FEV₁ was studied; With the second, comprising 20 patients, variation of RHR with FEV₁ variation across a period of 6 years was studied. **Results:** There was a mean rise of

RHR with FEV₁ decline ($p < 0,05$) and Body Mass Index decline ($p < 0,05$). This rise was larger in women ($p < 0001$). Patients with larger FEV₁ decline were also those with larger RHR rise ($p < 0,05$). The variables with the largest capacity to predict FEV₁ values were RHR ($p < 0,05$) and PaO₂ ($p < 0,001$). **Discussion:** RHR may be interpreted as a valuable parameter to determine disease severity. It may integrate scoring system or be viewed as a potential therapeutic target.

Palavras chave

Fibrose Quística; Frequência Cardíaca de Repouso; Gravidade da Doença; Marcador de Gravidade;

Cystic Fibrosis; Resting Heart Rate; Disease Severity; Severity Marker.

Índice

1 – Abreviaturas	5
2 – Introdução	5
2.1 – Fibrose Quística	5
2.2 – Gravidade da Doença	10
2.3 - Frequência cardíaca	12
3 – Justificação de Trabalho	12
4 – Material e métodos	13
4.1 - Tipo de estudo	13
4.2 - População	13
4.3 - Sujeitos	13
4.4 - Medições	14
4.5 - Estatística	14
5 – Resultados	15
5.1 - Objetivo 1 - Variação da FC com a Gravidade da Doença	15
5.1.1 - A) Variação entre doentes:	15
5.1.1.1 - Características da amostra	15
5.1.1.2 - Resultados	17
5.1.2 - B) Variação ao longo do tempo	19
5.1.2.1 - Características da amostra	19
5.1.2.2 - Resultados	20
5.2 - Objetivo 2 - Capacidade de previsão do FEV ₁ com a FC	21
6 – Discussão	21
7 – Agradecimentos	26
8 – Bibliografia	27
9 - Anexos	34

1 – Abreviaturas

BPM – *Beats per minute* (Pulsações por minuto)

CFTR – *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FC – Frequência Cardíaca

FEV₁ – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo

FQ – Fibrose Quística

IMC – Índice de massa corporal

PaO₂ – Pressão arterial de O₂

PaCO₂ – Pressão arterial de CO₂

SpO₂ – Saturação periférica de O₂

2 – Introdução

2.1 – Fibrose Quística

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença autossómica recessiva do foro das exocrinopatias que afeta múltiplos tecidos epiteliais. Desde que foi descrita, em 1938, por Dorothy Andersen, o conhecimento sobre esta doença tem sofrido evolução constante.^[1, 2]

A FQ é uma doença particularmente prevalente em populações com ascendência do Norte da Europa. Na União Europeia, a prevalência de FQ é em média de 0.737/10,000 habitantes, sendo em Portugal a prevalência cerca de 0.271/10,000 habitantes, num estudo realizado em 2008 por Farrel^[3]. Em 2016, Lurdes Lopes e restantes colaboradores realizaram um estudo sobre a incidência da doença em Portugal, chegando a um valor de 1:7045 a nível nacional, com pequenas variações a nível regional (1:8677 no Norte, 1:8105 no Centro, 1:6226 no sul e 1:1925 na Região autónoma da Madeira)^[4].

A fisiopatologia da doença assenta em mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) responsável pela codificação do CFTR, um canal aniónico presente na membrana apical das células epiteliais.

Este transportador permite a transferência de Cl⁻ e HCO₃⁻ através da membrana apical das células epiteliais, promovendo o transporte passivo de água e, nalguns tecidos, de eletrólitos no mesmo sentido. Este mecanismo confere aos produtos exócrinos a fluidez necessária para a sua excreção. Assim, alterações

genéticas que configurem um deficiente funcionamento do CFTR comprometem a normal hidratação e transporte das secreções, ficando estas retidas nas vias excretórias dos órgãos afetados. São precisamente os órgãos cujo funcionamento depende de um adequado mecanismo de excreção os afetados pela FQ, dependendo deste fenómeno as principais manifestações clínicas da doença.^[5]

Já foram identificadas mais de dois milhares de variações alélicas no gene CFTR, mas destas apenas cerca de 10% estão bem estabelecidas como causadoras de doença. As mutações deste gene estão agrupadas em 6 grupos, sendo estes distinguidos pelo tipo de distúrbio que impede o normal funcionamento do CFTR^[6]. Assim, o grupo I diz respeito à ausência de síntese da proteína CFTR, resultado de mutações nonsense como a G542X, R553X ou W1282X; o grupo II inclui as mutações que dificultam ou impedem a maturação proteica, resultando numa destruição precoce do CFTR, das quais faz parte a mutação F508del; o grupo III diz respeito às mutações que incapacitam o transporte de Cl^- e de HCO_3^- pelo CFTR na presença de ATP, que inclui a mutação G551D; e os restantes grupos IV, V e VI dizem respeito, respetivamente, a anormalidades no poro do canal iónico, anormalidades no *splicing* do RNA e aumento do *turnover* do transportador da membrana. A classe de mutação está associada a fenótipos de doença distintos, sendo que as mutações das classes I, II e III associam-se a um fenótipo mais grave, enquanto que as mutações das classes IV, V e VI associam-se a um fenótipo de gravidade mais ligeira.^[6]

A mutação F508del é a mais frequente, constituindo cerca de dois terços dos alelos dos doentes com FQ. O restante terço é composto pelas restantes mutações de forma globalmente heterogénea^[7]. A frequência, a nível mundial, para cada mutação individual é geralmente inferior a 0,1% (apenas 20 têm frequência acima deste valor), sendo a prevalência destas variável consoante a população estudada. Em Portugal, cerca de 46% dos alelos de doentes com FQ apresentam a mutação ΔF508 ^[8].

A morbilidade e mortalidade associada à FQ é principalmente atribuída ao compromisso respiratório, sendo este resultado de secreções hiperviscosas e aderentes que obstruem principalmente as vias aéreas de pequeno e médio calibre. A enorme dificuldade na excreção destas secreções oferece um ambiente favorável à proliferação bacteriana, das quais se destacam *Pseudomonas aeruginosa* (a mais frequente nestes doentes), *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Burkholderia cepacia*^[9]. Assim os doentes de FQ são particularmente suscetíveis não

só a infeções respiratórias de repetição, como a infeções crónicas ou colonizações. Qualquer uma destas promove um ambiente inflamatório, principalmente mediado por neutrófilos e macrófagos, no seio do aparelho respiratório, o que origina lesão tecidual colateral, conduzindo a bronquiectasias e ao declínio progressivo da função respiratória que tradicionalmente caracteriza a história natural da doença.^[5]

As manifestações clínicas não se restringem ao aparelho respiratório. O pâncreas é frequentemente (80 a 90% dos doentes) afetado. Tal como no pulmão, a destruição do tecido pancreático exócrino resulta da deficiente excreção das secreções pancreáticas, e logo das enzimas digestivas produzidas por este órgão. A acumulação das secreções no seu interior originam um processo semelhante ao de uma pancreatite crónica. A progressão da doença, com contínuos insultos ao órgão, pode resultar numa insuficiência pancreática exócrina (85% dos doentes^[10, 11]) e endócrina (30-40% dos doentes^[12, 13]). A primeira oferece como sequelas um estado de mal-absorção crónica, má progressão estatura-ponderal, deficiência nutricional das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), níveis séricos elevados de tripsinogénio imunorreativo e perda de massa dos ilhéus pancreáticos. A segunda leva a diabetes relacionada com FQ, que, com o progressivo compromisso endócrino, levará à terapêutica crónica com insulina. Outros órgãos afetados incluem o fígado, podendo, na evolução da doença, ver-se instalada uma cirrose hepática (5-14% dos casos) com importante insuficiência hepática, fruto de obstrução dos canalículos biliares intrahepáticos e fibrose do parênquima. Cerca de 10-20% dos recém-nascidos com FQ apresentam-se com um quadro de ileus meconial e, nos adultos, mais raramente, pode surgir um quadro de obstrução intestinal distal, salientando assim o envolvimento do tubo digestivo como possível manifestação da doença. 99% dos homens com FQ são inférteis como resultado de uma involução completa do *vas deferens*, apesar da manutenção do processo de gametogénese. No sexo feminino existe também uma maior incidência de infertilidade, acreditando-se tratar de alterações a nível das secreções no trato reprodutivo. Evidência radiológica de polipose nasal é também frequentemente verificada nos doentes com FQ.^[14]

Assim, o fenótipo clássico compreende uma infância com manifestações clínicas principalmente associadas ao comprometimento pulmonar e pancreático. O primeiro resulta em tosse crónica produtiva, e o segundo em mal-absorção com esteatorreia e má progressão estatura-ponderal.

Contudo, o fenótipo do doente depende não só do tipo de mutação, mas também, de fatores modificadores de gene e fatores ambientais. Deste modo, a FQ é uma doença pautada por heterogeneidade fenotípica.

Os meios utilizados na marcha diagnóstica de FQ incluem o rastreio neonatal (RNN), a anamnese e o exame objetivo, e testes de diagnóstico. Um RNN é positivo se doseada uma concentração elevada de tripsinogénio imunorreativo no sangue. Não é considerado como condição necessária nem suficiente para o estabelecimento de um diagnóstico de FQ. Como tal, a utilidade de um RNN positivo reside no desenvolvimento de uma suspeita diagnóstica a que se seguem os testes diagnósticos. Estes incluem a prova de suor, a análise genética de mutações no CFTR e estudos funcionais do CFTR. A utilidade da prova de suor como método de diagnóstico está sedimentada na fisiopatologia da doença. Os ductos sudoríparos têm como função a reabsorção de cloro das secreções produzidas pelas glândulas sudoríparas, mediada pelo CFTR, ao invés da sua secreção. Alterações ao nível do CFTR, pronunciam-se a este nível como uma quantidade anormalmente elevada de cloro no suor dos doentes com FQ. A estimulação da produção de suor pelas glândulas sudoríparas com pilocarpina e a deteção de concentrações elevadas de cloro por iontoforese estabelece um diagnóstico de FQ. Os testes de suor são o *gold standard* para o diagnóstico de FQ.

Em 1996 foram publicadas recomendações para o diagnóstico de FQ pela *Cystic Fibrosis Foundation*, revistas em 2017. De acordo com a atualização mais recente, considera-se que existe um diagnóstico de FQ quando um indivíduo surge com uma apresentação clínica da doença (que pode corresponder a um RNN positivo, sinais ou sintomas típicos, ou história familiar de FQ) e evidência de disfunção no CFTR. Em maior detalhe pode-se dizer que tem um diagnóstico de FQ qualquer indivíduo que, com RNN positivo, sinais ou sintomas típicos ou história familiar de fibrose quística que tenha: a) concentração de cloro no suor ≥ 60 mmol/L; b) concentração de cloro no suor entre 30 e 59 mmol/L (valores intermédios) e que seja portador duas mutações conhecidas como sendo causadoras de FQ ou c) valores intermédios de concentração de cloro no suor, ausência de mutações conhecidas como causadoras de FQ, mas com testes funcionais do CFTR anormais. Um diagnóstico de FQ é inconclusivo em qualquer indivíduo que tenha um RNN positivo e a) uma concentração de cloro no suor ≤ 30 mmol/L e duas mutações causadoras de FQ, ou b) valores intermédios de concentrações de cloro no suor e apenas uma ou nenhuma

mutação causadora de FQ. Considera-se um diagnóstico de FQ como sendo improvável se o indivíduo apresentar concentrações de cloro no suor ≤ 30 mmol/L.^[15-17] A figura 1 resume a marcha diagnóstica de FQ.

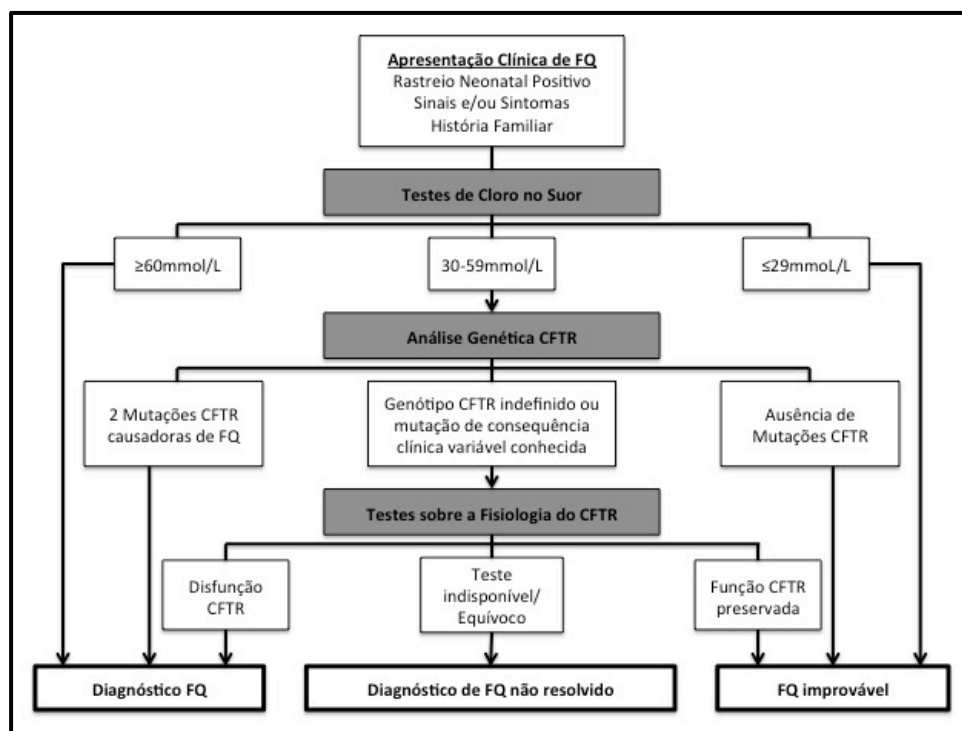


Figura 1 - Marcha Diagnóstica de FQ. Adaptado de P. M. Farrell et al, “Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation,” *J. Pediatr.*, vol. 181, p. S4–S15.e1, Feb. 2017.

Alternativas aos testes de suor e à análise genética de mutações incluem o estudo do transporte iônico através da mucosa das vias aéreas nasais ou o estudo da atividade de CFTR em biópsias de mucosa retal.^[18, 19]

Têm surgido novos fármacos cujo alvo terapêutico é o defeito genético causador da doença. No entanto, uma vez que estes estão ainda numa fase primordial do seu desenvolvimento, não estão ainda regularmente implantados na gestão de doentes com FQ. Assim, o tratamento da doença é principalmente orientado para as suas consequências clínicas. Assim o tratamento baseia-se em fisioterapia e cinesioterapia, broncodilatadores, terapia com dornase-alfa, ou antibioticoterapia oral ou nebulizada. Esta terapêutica de suporte pode ser instituída crónica ou periodicamente e tem como objetivo facilitar a expulsão das secreções brônquicas, aliviar os sintomas do padrão respiratório obstrutivo que se instala com a progressão da doença e controlar as infeções/inflamação a que estes doentes estão mais

suscetíveis^[20, 21]. Se houver importante envolvimento pancreático exócrino ou endócrino, a terapêutica também pode passar por administrar aos doentes enzimas pancreáticas exócrinas e insulina regularmente. É também importante corrigir eventuais défices nutricionais resultantes do síndrome de mal-absorção que pode surgir como manifestação da doença.^[10, 22] A última linha de tratamento dos doentes de FQ é a transplantação pulmonar, que surge como opção para os doentes mais graves.

2.2 – Gravidade da Doença

Uma vez que a mortalidade e morbilidade da FQ se deve principalmente à doença pulmonar progressiva, a gravidade é frequente avaliada de acordo com marcadores de função pulmonar, nomeadamente o *Forced Expiratory Volume* (FEV₁). Este parâmetro adquiriu importância após a publicação do trabalho de Kerem e colaboradores, que associava um FEV₁ previsto inferior a 30% a um risco de morte superior a 50%. Neste trabalho, outros parâmetros associados a um aumento da mortalidade foram a diminuição da Capacidade Vital Forçada (FVC), da Pressão arterial de oxigénio (PaO₂), do Índice de Massa Corporal (IMC), e o aumento da Pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂).^[23–25]

A correta determinação da gravidade da doença e da sobrevivência dos doentes adquire uma importância primordial na abordagem dos doentes, nomeadamente no contexto da referenciação à transplantação pulmonar^[26]. Note-se que as recomendações internacionais para a referenciação a transplante pulmonar incluem critérios como: FEV₁ inferior a 30% do previsto ou FEV₁ superior a 30% mas com declínio rápido da função respiratória (particularmente em mulheres jovens); Exacerbação de doença pulmonar que tenha justificado internamento em Unidade de Cuidados Intensivos; Frequência aumentada de exacerbações que necessitem de antibióterápia; Pneumotórax refratário ou recorrente e hemoptises recorrentes que não são controladas por técnicas de embolismo. As recomendações para realização de transplante incluem ainda falência respiratória dependente de oxigénio, hipercapnia e/ou hipertensão pulmonar.^[27–29]

O FEV₁ é largamente interpretado como sinónimo de gravidade da doença. Acredita-se, no entanto, que uma determinação mais exata da mesma não se resume à utilização exclusiva deste parâmetro^[30]. Nesse âmbito, têm sido realizados inúmeros trabalhos que testam outros parâmetros clínicos para a avaliação da gravidade da

doença. Parâmetros que sugerem uma maior gravidade da doença, para além do FEV₁, incluem declínios acentuados do FEV₁ ^[31], deterioração da hemodinâmica pulmonar (principalmente o aumento de pressão na artéria pulmonar)^[32, 33], diminuição do pico de volume de O₂ em ergometria/prova de esforço ^[34], menor distância no teste de deambulação de 6 minutos^[35] ou no teste de deambulação em vaivém^[36], diabetes *mellitus*^[37, 38], insuficiência pancreática^[38], IMC diminuído^[39, 40] e percentil de peso ^[41], maior número de exacerbações pulmonares^[42], microbiologia respiratória^[38] e eventuais perturbações graves de perfusão unilaterais^[43]. Do ponto de vista genético, procura-se também avaliar a influência da mutação causadora de doença, ou de polimorfismos gravidade da doença.^[7, 38, 44]

Em 2002, Mayer-Hamblet e colaboradores procuraram criar um modelo que identificasse os marcadores que melhor previssem a mortalidade a 2 anos. Os marcadores identificados foram idade, altura, FEV₁, microbiologia respiratória, número de hospitalizações devido a exacerbações respiratórias e número de cursos de antibioterapia em ambulatório. Contudo, concluíram que o conjunto destes marcadores não era superior em termos de acuidade na referenciação para transplante pulmonar em relação ao critério mais utilizado (FEV₁ inferior a 30% do previsto). Referem, no entanto, que tanto este modelo como o FEV₁ inferior a 30% apresentam elevado valor preditivo negativo, mas apenas moderado valor preditivo positivo. Tal sugere que a utilização destes parâmetros na referenciação para transplante pulmonar pode resultar em taxas elevadas de transplantação precoce.^[45]

Numa tentativa de determinar a sobrevivência e mortalidade dos doentes, bem como a gravidade da doença, com maior acuidade, vários autores já tentaram criar sistemas de *score*, agrupando vários parâmetros. Estes poderão oferecer algumas vantagens, nomeadamente: um meio mais objetivo de medição da gravidade, da progressão da doença e da resposta a intervenções; facilitar a seleção de doentes para transplante pulmonar e servir como meio de medir *outcomes* em estudos de investigação. A revisão mais recente destes sistemas conclui, no entanto, que ainda não existe nenhum sistema de *score* que colmate adequadamente estas necessidades.^[30] Por esse motivo, grande parte dos estudos atuais sobre FQ ainda determinam a gravidade da doença de acordo parâmetros únicos como o FEV₁, por exemplo.

Em resumo, os trabalhos revistos sugerem que existe um declínio gradual do FEV₁ à medida que a doença pulmonar progride. Como tal, este parâmetro é

atualmente considerado como sendo um bom marcador da gravidade da doença. Apesar disso, no futuro, poderão surgir outros parâmetros que, individualmente ou em conjunto, possam ser mais robustos.

2.3 - Frequência cardíaca

Embora fora do contexto da FQ, em 2013 foi publicado um artigo sobre a significância clínica da FC em repouso na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associando-se a FC com a função pulmonar e prognóstico destes doentes. O estudo constatou que uma elevada FC em repouso se associava a maior mortalidade nos doentes com DPOC. Neste estudo, conclui-se ainda que a FC constituía uma variável clínica que melhorava a estratificação do risco destes doentes quando comparada com a utilização singular dos parâmetros de função pulmonar.^[46]

Desta forma, a FC apresenta grande potencial como variável clínica na determinação da gravidade, prognóstico e mortalidade na patologia pulmonar, como é o caso da FQ.

Num artigo publicado em 2009, os autores avaliaram vários parâmetros para prever a sobrevivência em doentes em fase terminal da FQ. Os doentes foram sujeitos ao teste de deambulação de 6 minutos ou ao teste do vaivém e os parâmetros avaliados foram: FC em repouso (pré-testes), Saturação periférica de oxigénio (SpO₂) pré-testes, FEV₁ e IMC. Destes, o único parâmetro que estava consistentemente associado à previsão de um elevado risco de morte foi a FC de repouso, sendo que para além disso, neste estudo em particular, o FEV₁ não estava associado ao risco de morte.^[26]

Venuta e colaboradores, num estudo com 28 doentes de FQ, sugerem que alterações hemodinâmicas, nomeadamente a FC em repouso, a pressão média na artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar, índice cardíaco e shunts intrapulmonares, bem como a PaCO₂, podem servir como bons indicadores da necessidade de transplante pulmonar.^[33]

Assim, considera-se plausível que a FC seja um bom indicador da gravidade da doença.

3 – Justificação de Trabalho

Este trabalho pretende avaliar a utilidade da FC na avaliação da gravidade da FQ. Descriminam-se dois objetivos:

Objetivo 1 – Variação da FC com a Gravidade da Doença:

- A) Variação entre doentes - Correlacionar o valor da FC com o valor do FEV₁, IMC, PaO₂, sexo e idade.
- B) Variação ao longo do tempo - Correlacionar a variação do FEV₁ com a variação da FC entre 2010 e 2016.

Objetivo 2 – Capacidade de previsão do FEV₁ com a FC:

- Correlacionar o valor do FEV₁ com o valor da FC, IMC, PaO₂, sexo e idade, Determinando quais das variáveis permitem uma melhor previsão do FEV₁.

4 – Material e métodos

4.1 - Tipo de estudo

Estudo retrospectivo de carácter descritivo com uma componente transversal (Objetivo 1 – A e Objetivo 2) e com outra longitudinal (Objetivo 1 – B).

4.2 - População

A população corresponde aos doentes com diagnóstico confirmado de Fibrose Quística que em 2016 eram seguidos na consulta de Fibrose Quística de adultos no Centro especializado de FQ do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte, polo Santa Maria, Lisboa.

4.3 - Sujeitos

Foram incluídos no estudo todos os doentes seguidos na consulta de FQ de adultos, com idade superior ou igual a 18 anos, para o Objetivo 1 – A e para o Objetivo 2. Foram excluídos todos aqueles cujo processo não estava acessível ou que não tinham os dados completos. Para o Objetivo 1 - B, foram excluídos todos aqueles doentes com ausência de registos em 2010. A tabela 1 apresenta os critérios de inclusão e de exclusão para ambos os objetivos

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Doentes com processo disponível em papel ou em plataforma informática no	Ausência de registo de valores FEV ₁ , FC, IMC, PaO ₂ , sexo ou idade no processo.

Centro especializado de FQ do Serviço de Pneumologia do CHLN polo Santa Maria, Lisboa	
Doentes seguidos em consulta no Centro especializado de FQ do Serviço de Pneumologia do CHLN polo Santa Maria, Lisboa	Ausência de registo de valores de FEV ₁ ou FC em 2010 ou em 2016 (Objetivo 1B)
Doentes com pelo menos uma consulta em 2016	
Idade \geq 18 anos	
Diagnóstico de FQ estabelecido	
Doentes com pelo menos uma consulta em 2010 (objetivo 1B)	

Tabela 1 - Critérios de inclusão e de exclusão

4.4 - Medições

Os doentes tiveram entre 1 e 6 consultas em 2016, cada uma registada no processo clínico respetivo. Do processo constava o IMC, a FC em repouso, a SpO₂, o grau de dispneia medidos e registados pela equipa de enfermagem ou pelo médico responsável e os resultados das provas de função respiratória e gasometria efetuadas nesse dia (incluindo o FEV₁ e a PaO₂). Para além disso, foi avaliada a presença ou não de diabetes *melitus*, de insuficiência pancreática exócrina, terapêutica com beta-agonistas e avaliada a presença de *Pseudomonas aeruginosa* segundo os critérios de Leeds.

O FEV₁ foi medido em % do previsto, a FC cardíaca foi medida em pulsações por minuto. Foi usado o melhor valor do FEV₁ e a FC correspondente registado nas consultas de 2016. As variáveis “Variação de FEV₁” e “Variação de FC” foram obtidas subtraindo os valores de 2016 de cada uma destas variáveis aos valores de 2010.

4.5 - Estatística

Objetivo 1 – Variação da FC com a Gravidade da Doença:-

A) Variação entre doentes

Desenvolveu-se um modelo univariável que correlacionava apenas FC com o FEV₁. A seguir foi criado um modelo multivariável, ajustado às restantes variáveis. A construção deste modelo multivariável passou por duas fases: Primeiro, foi criado um modelo que correlacionava a FC com o sexo, o IMC, o FEV₁, a idade e a PaO₂ dos doentes. Segundo, com base nos resultados do primeiro modelo, foi criado um segundo modelo ajustado, definitivo, a que foram retiradas as variáveis sem significância estatística, mantendo-se as mais significativas..

- B) Variação ao longo do tempo

Modelo de regressão linear univariável que correlacionava a variável “Variação da FC” com a variável “Variação do FEV₁”.

Para o Objetivo 2

Modelo multivariável ajustado às restantes variáveis, sendo a variável dependente o FEV₁.

Todas as análises estatísticas foram efetuadas com recurso ao software estatístico R (versão 3.4.2) (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5 – Resultados

A Figura 2 apresenta um diagrama representativo da forma como se obteve a dimensão da amostra para cada objetivo.

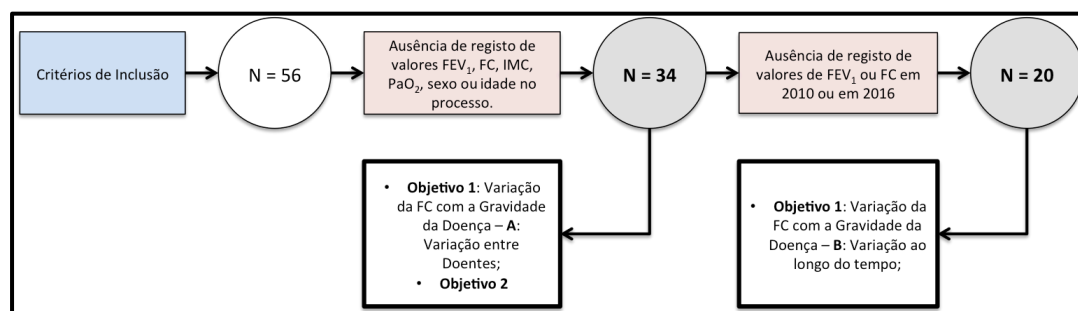


Figura 2 - Diagrama de seleção da amostra

5.1 - Objetivo 1 - Variação da FC com a Gravidade da Doença

5.1.1 - A) Variação entre doentes:

5.1.1.1 - Características da amostra

Obteve-se um N = 34, dividido em 14 mulheres e 20 homens. A caracterização da amostra segundo um sumário das restantes variáveis encontra-se na Tabela 1 e na Tabela 2. A Tabela 1 apresenta o sexo e as variáveis quantitativas utilizadas. A Tabela 2 apresenta as variáveis qualitativas e as quantitativas ordinais.

	F	M	Mínimo	Mediana	Média	Desvio padrão	Máximo
Sexo	14	20					
Idade (anos)			20	29	30,76	8,39213	56
FC (bpm)			66	86,50	86,76	11,878	120
FEV ₁ (%)			28	64,50	66,38	20,467	109
IMC (kg/m ²)			17,80	21,40	22,29	2,69558	29,5
PaO ₂ (mmHg)			59	77,50	76,96	9,29282	95,7
SpO ₂ (%)			87	97	97,0625	2,28512	100

Tabela 2 – Caracterização da amostra

	Sim	Não	0	1	2	3	4	0	1	2	3
Diabetes	3	31									
Insuficiência Pancreática	18	16									
exócrina											
Beta- agonistas	31	3									
Dispneia (mMRC)			21	10	3	0	0				
Colonização por PSAE								7	8	3	16

Tabela 3 - Caracterização da Amostra - Para a classificação dos doentes segundo a dispneia foi utilizada a escala de dispneia *Modified Medical Research Council* (mMRC) que estratifica os doentes de acordo com 5 graus distintos de dispneia (Tabela 4). Para avaliar a colonização por PSAE foram utilizados os critérios de Leeds (Tabela 5)

Escala de Dispneia mMRC

0 Sem dispneia, a não ser com exercício extenuante

1	Falta de ar quando caminha depressa no plano ou sobe ladeira suave
2	Anda mais devagar que as pessoas da mesma idade no plano devido à falta de ar ou tem que parar para respirar
3	Para para respirar quando anda 91 metros ou após alguns minutos
4	Demasiado dispneico para conseguir sair de casa ou falta de ar quando se veste

Tabela 4 - Escala de Dispneia mMRC

Critérios de Leeds

0	Nunca houve um isolamento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Pa)
1	Já houve isolamento de Pa, mas nenhuma cultura positiva nos últimos 12 meses
2	Infeção intermitente com Pa: <50% de culturas positivas nos últimos 6 meses
3	Infeção crónica com Pa: >50% de culturas positivas nos últimos 6 meses

Tabela 5 - Critérios de Leeds

5.1.1.2 - Resultados

Os resultados do modelo univariável indicam que existe uma associação entre FEV₁ e a FC, sendo que, em média, a cada aumento do FEV₁ em 1%, a FC parece diminuir em 0.3619 ($p < 0.05$) (Tabela 6 e Gráfico 1).

De acordo com o R² ajustado, a FEV₁ explica cerca de 37% da variância da FC.

	Estimativa	Erro padrão	Valor t	Valor p
FEV₁	-0,3619	0,0802	-4,512	<0,001

Tabela 6 - Variação da FC com o FEV1: A estimativa corresponde ao decréscimo do valor da FC por cada aumento de 1% no FEV₁. R² ajustado = 0,3698.

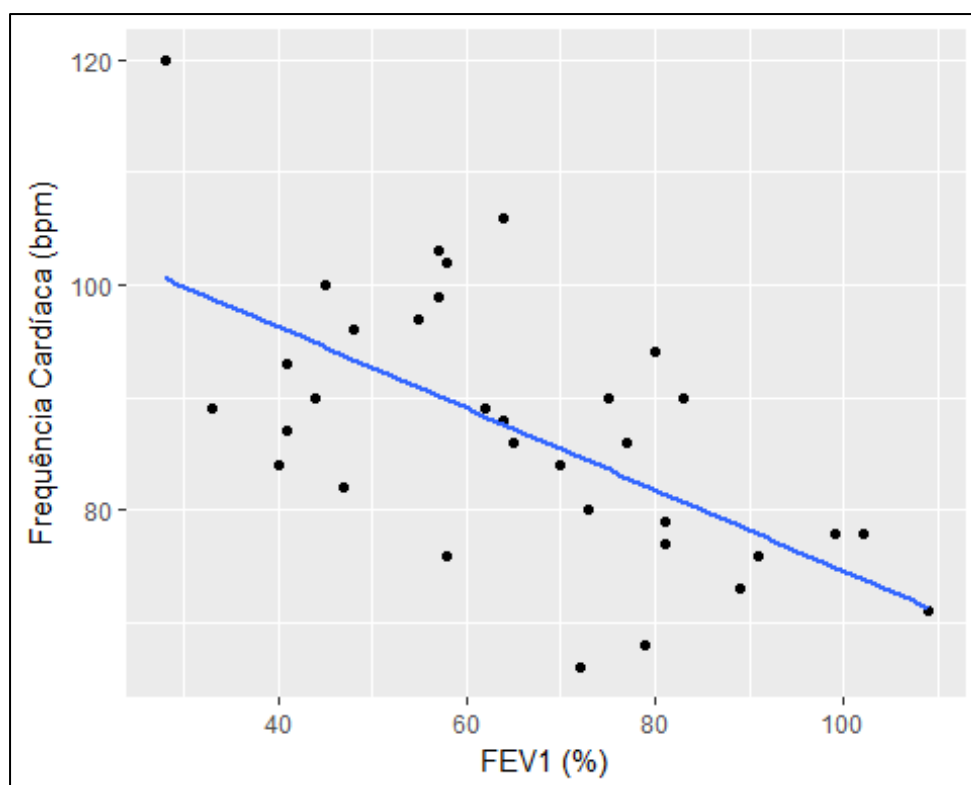


Gráfico 1 - Correlação entre os valores da FC e do FEV1. R^2 ajustado = 0,3698

De acordo com o primeiro modelo ajustado, a variável mais significativa na previsão da FC é o sexo, seguida do IMC e do FEV₁. A idade e a PaO₂ não parecem ter um papel relevante na previsão da FC e, como tal, foram excluídas do modelo ajustado definitivo.

Assim, o modelo ajustado definitivo, que correlaciona com a FC o FEV₁, o sexo e o IMC, apresenta-se na tabela 7, mostrando como a variável que mais se associa à variação da FC é o FEV₁ (valor p menor).

	Estimativa	Erro padrão	Valor t	Valor p
Sexo (M)	- 7,08545	3,08638	-2,296	<0,05
FEV ₁	- 0,30714	0,07989	-3,845	<0,001
IMC	- 1,10159	0,61356	-1,1795	>0,05

Tabela 7 - Variação da FC com o Sexo, FEV₁ e IMC, segundo um modelo ajustado: A estimativa corresponde ao decréscimo do valor da FC por cada aumento de 1 unidade em cada variável. Na variável sexo a estimativa coincide à diferença média entre os valores do grupo dos homens e o grupo das mulheres. R^2 ajustado = 0.4596.

Em conclusão, pode-se dizer que, de acordo com o modelo definitivo, o FEV₁ parece ser a variável mais associada e significativa na previsão da FC ($p < 0.001$) seguida do sexo ($p < 0.05$). O IMC não chega a atingir significância estatística ($p = 0.08$).

Assim, os homens parecem apresentar menos 7.08 bpm face a mulheres, mantendo todas as outras variáveis constantes. Quanto ao FEV₁, verifica-se que cada aumento em 1% leva a uma diminuição de 0.30714 na FC.

Com base no R² ajustado, este modelo parece explicar cerca de 46% da variância da FC nesta amostra de doentes.

5.1.2 - B) Variação ao longo do tempo

5.1.2.1 - Características da amostra

Tem-se um N = 20 doentes, dividido em 7 mulheres e 13 homens.

A Tabela 8 e a Tabela 9 apresentam as características desta amostra.

	F	M	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
Sexo	7	13					
Idade (anos)			23	29	30,75	46	6,389
Variação FC (bpm)			-9,607	1,508	4,125	22,7	10,087
Variação FEV ₁ (%)			-35,3	- 4,667	- 9,677	7,5	13,061
IMC (kg/m ²)			17,80	21,15	21,76	27	2,327
PaO2 (mmHg)			59	70,30	73,12	90,1	8,853
SpO2 (%)			87	97,5	96,85	99	2,719

Tabela 8 - Caracterização da amostra

	Sim	Não	0	1	2	3	4	0	1	2	3
Diabetes	3	17									
Insuficiência	12	8									

5.2 - Objetivo 2 - Capacidade de previsão do FEV₁ com a FC

A amostra utilizada para este objetivo foi idêntica à utilizada no Objetivo 1 – Variação da FC com a gravidade da doença, no subtítulo A) Variação entre doentes. Como tal, a descrição da amostra encontra-se nas Tabelas 2 e 3.

Do primeiro modelo ajustado conclui-se que a variável com maior importância na variação do FEV₁ é a PaO₂ (valor-p < 0,001) sendo a segunda a FC, embora de forma menos significativa (valor-p < 0,01). Todas as outras variáveis não apresentam significância estatística que demonstre a capacidade em prever o valor do FEV₁.

O modelo ajustado definitivo correlaciona o FEV₁ com a PaO₂ e FC. Segundo os resultados obtidos, cada aumento em 1 bpm da FC corresponde a uma diminuição do FEV₁ em $\approx 0,67\%$, mantendo todas as outras variáveis constantes. Do mesmo modo, cada diminuição da PaO₂ em 1 mmHg corresponde a uma diminuição do FEV₁ em $\approx 1,13\%$, mantendo todas as outras variáveis constantes. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 10.

	Estimativa	Erro padrão	Valor t	Valor p
FC	-0.6697	0,2210	-3,030	< 0,01
PaO ₂	1,1270	0,2829	3,984	< 0,001

Tabela 10 - Correlação entre o FEV₁ e a FC e a PaO₂: A estimativa corresponde ao decréscimo do valor do FEV₁ por cada aumento de 1 unidade em cada variável. R² = 0,5685

6 – Discussão

Com os resultados obtidos conclui-se, para esta amostra, que o valor da FC em repouso aumenta com a diminuição do FEV₁. Como o FEV₁ é o principal marcador da gravidade da doença, depreende-se que a FC aumenta com o aumento desta. A seguir ao FEV₁, parece ser o sexo dos doentes a variável com maior capacidade para prever a variação da FC. Os homens tinham, em média, valores de FC inferiores às mulheres.

Para além disso, parece haver a sugestão de que a diminuição do IMC leva a um aumento da FC. Esta variável não apresentou significância estatística, pelo que

as conclusões são limitadas. A PaO₂ e a idade dos doentes não mostrou nenhuma relação estatisticamente significativa com a variação da FC.

Conclui-se ainda que durante os 6 anos de duração do estudo, em média, os doentes sofrem um aumento da FC de repouso em 4,125 bpm. Para além disso, nota-se que os doentes com maior decréscimo do FEV₁ entre 2010 e 2016 foram aqueles cuja FC sofreu um aumento maior entre esse mesmo período de tempo. No entanto, uma vez que neste passo foram apenas estudadas duas variáveis não se pode concluir com certeza que o FEV₁ seja responsável pelo aumento da FC de forma independente. Coloca-se a hipótese de existirem mais variáveis que possam justificar esta variação da FC.

Chega-se também à conclusão que a FC é um parâmetro útil na previsão da variação do FEV₁. Das variáveis estudadas, a única que apresentava uma capacidade de previsão maior foi a PaO₂. Este parâmetro é também considerado como sendo marcador da gravidade da doença, embora com menor importância do que o FEV₁. É importante salientar que o IMC não chegou a atingir significância estatística, sendo menor a sua capacidade em prever o FEV₁ em relação à FC. Este parâmetro é também considerado como sendo marcador da gravidade da doença noutros estudos.

Estes resultados demonstram uma relação entre o aumento da FC com o aumento da gravidade da doença. Contudo, até à data, ainda não há uma resposta clara para este fenómeno

Já vários estudos constataram um aumento da FC com a progressão da doença^[47-50], sendo os resultados obtidos neste trabalho coincidentes com essa observação. O aumento da FC nestes doentes pode estar associado a disfunção cardíaca.^[51] Salientam-se três hipóteses que procuram explicar este fenómeno. Primeiro, a taquicardia pode surgir como resultado da terapêutica médica a que os doentes com FQ estão sujeitos, por exemplo a utilização de beta-agonistas^[50]. Como já referido, uma vez que se optou por usar outras variáveis, não foi possível avaliar a influência deste parâmetro no presente estudo.

Segundo, a taquicardia pode surgir como resposta à hipoxemia e resposta inflamatória que se associa à doença crónica pulmonar supurativa. *Bell et al* notaram também que havia uma diminuição da FC média em doentes tratados com antibiótico num contexto de exacerbação (como consequência da resolução da situação inflamatória)^[49]. *Lanza et al* propôs a inflamação como fator determinante na variação

da FC, associando a proteína C reativa a um aumento da FC, em doentes com angina pectoris^[52], algo que poderia ser verificado também em doentes com fibrose quística e sepsis pulmonar crónica ligeira.

Finalmente, uma outra hipótese é de que a taquicardia resulte de disfunção autonómica que surja no contexto da doença, ou como consequência de doenças como a diabetes relacionada com FQ. A disautonomia no contexto da fibrose quística é comum, como constatado por um estudo em que se verifica atraso no esvaziamento gástrico, ou levando ao aparecimento da doença de refluxo gastroesofágico^[53]. Um outro estudo coloca em evidência disfunção autonómica de novo na FQ, notando um aumento da sensibilidade alfa-adrenérgica e colinérgica pupilar nesses doentes^[54]. No entanto, em 1985, *Mitchell et al*, concluíram que os doentes de fibrose quística apresentavam enervação autonómica cardíaca normal^[55]. Mais recentemente, em 2009, *Szollasi* e colaboradores não encontraram qualquer associação entre o aumento da FC, verificado com a progressão da doença, e disautonomia cardíaca. Verificaram, no entanto, que os doentes com FQ tinham maior propensão ao surgimento de diabetes *mellitus* e de atraso no esvaziamento gástrico. Apesar de considerarem a influência da utilização de B2-agonistas e da presença de diabetes *mellitus* na variação da FC, os autores não encontraram entre eles nenhuma relação de causalidade. Da mesma forma, não encontraram nenhuma associação entre a variação da FC e a transplantação pulmonar ou alterações na gasometria^[50].

Outro dos resultados obtidos diz respeito à diferença da FC encontrada entre homens e mulheres. Vários estudos relacionam o sexo feminino com um fenótipo mais grave, correspondendo a uma mortalidade mais elevada neste sexo^[56–58]. Em 2014 Cayce L. Harness-Brumley e colaboradores, num estudo retrospectivo de coorte que incluiu 32 766 doentes, os do sexo feminino apresentavam esperança de vida mediana inferior, quando comparado com os do sexo masculino. Neste mesmo estudo, demonstrou-se que o sexo feminino era um fator de risco significativo para morte e que este grupo sofria colonizações mais precoces por várias bactérias, bem como tinha piores *outcomes* com agentes patogénicos comuns na FQ^[59].

Na amostra obtida, constatou-se que os homens tinham frequências cardíacas inferiores às das mulheres. Considerando que a FC pode vir a ser constituída como marcador da gravidade da doença, estes resultados enquadram-se na realidade acima descrita. Assim, a FC poderá ser incluída no conjunto de características que determinam as diferenças de fenótipo entre os dois sexos.

Já alguns estudos associaram positivamente o aumento da FC ao prognóstico da doença ou à necessidade de transplante.^[26, 33] Os resultados aqui obtidos corroboram esta ideia de que a FC pode vir a ser vista como fundamental nesses contextos. A razão pela qual o aumento da FC parece estar relacionada com o aumento da gravidade da doença não está ainda esclarecida.

Sobre as limitações do presente estudo, começa-se por referir a dimensão reduzida da amostra. A FQ é uma doença rara, sendo reduzido o número de doentes com esta patologia que estavam a ser seguido, em 2016, no serviço de pneumologia do Hospital de Santa Maria.

As vantagens de uma amostra grande, seriam a de ser possível estudar mais variáveis que pudessem ter influência na variação da FC. Salientam-se a utilização de beta-agonistas e a presença de diabetes *mellitus*, condições estas que podem influenciar o sistema nervoso autónomico e, por essa via, contribuir para o aumento da FC verificado. Perante esta situação foram então escolhidas as variáveis que, com base na literatura, poderiam ter mais influência na variação da FC (sexo, o FEV₁, o IMC e a PaO₂), tendo sido incluídas nos modelos construídos. Outro benefício de um número maior de doentes seria a de aumentar o grau de confiança que poderia ser depositado nos resultados obtidos. Este último aspeto é de maior importância para o objetivo 1-B.

A utilização da FC como variável em estudo constitui, também, uma limitação do estudo. É um parâmetro clínico sujeito a grande variação e altamente suscetível a um grande número de fatores (stress, exercício, patologia infecciosa, etc.), constituindo um possível fator de confundimento. Outra limitação reside no facto da medição da FC não ter sido padronizada, ficando suscetível à variação dos seus valores consoante o meio utilizado para a medição e o operador do mesmo. Este último ponto está relacionado com o facto de se tratar de um estudo retrospectivo o que, por si só, é também uma limitação do estudo.

Com base nas limitações mencionadas, a fim de promover a melhoria de estudos subsequentes a este, sugere-se, em primeiro que se procure obter amostras maiores. Para este fim, seria de considerar a inclusão no estudo de doentes com FQ seguidos noutros hospitais, ou de prolongar o intervalo de tempo do estudo. Segundo, sugere-se que se procurem fazer estudos prospetivos neste âmbito. Uma das

vantagens deste tipo de estudo é a possibilidade de se poder padronizar a medição da FC, bem como obter um maior grau de controlo dos doentes e das variáveis que entram no estudo. A padronização da medição poderia diminuir a variância interobservador dos valores da mesma. Relacionado ainda com a FC, sugere-se que esta seja medida com maior frequência em cada doente, de modo a diluir a variabilidade interindividual a que esta está sujeita

O interesse que existe em estudar a influência do aumento da FC no prognóstico, mortalidade e referenciação a transplante pulmonar nos doentes com fibrose quística resulta do facto desta ser uma variável muito fácil e barata de medir em, praticamente, qualquer contexto. O mesmo não se passa, por exemplo, com a FEV₁, cuja medição necessita de equipamento próprio, e com a PaO₂, cuja avaliação exige exames mais invasivos. Mesmo a SpO₂ e o IMC, cuja medição é também relativamente simples, necessitam de algum equipamento específico, como um oxímetro, uma balança e uma régua.

Existem também potenciais benefícios no controlo da FC dos doentes com FQ. Se, de facto, se verificar com clareza que o aumento da FC nestes doentes está positivamente associada à mortalidade e à transplantação destes doentes, este parâmetro pode vir a constituir um futuro alvo terapêutico. Note-se, porém, que não foram encontrados estudos sobre a influência de fármacos moduladores da FC na gravidade, mortalidade ou prognóstico dos doentes com FQ.

Tem havido várias tentativas de criar scores que classifiquem os doentes de FQ de acordo com a gravidade da doença. Basear a gravidade da doença em parâmetros únicos, como o FEV₁, PaO₂, etc., é uma estratégia que corre risco de ser ultrapassada, sendo do interesse da comunidade científica arranjar a forma mais objetiva de avaliar os doentes. Se se verificar que a FC dos doentes é uma variável importante a ter em conta na gravidade da doença, a sua utilização nos sistemas de classificação dos doentes poderá servir para aumentar a acuidade dos mesmos.

A FQ é uma doença cujo percurso clínico é marcado por uma contínua degradação do estado de saúde dos doentes. Este fenómeno é muito provavelmente multifatorial. Embora tenham surgido cada vez mais opções terapêuticas e medidas de suporte dos doentes, ainda existe potencial para mais avanços. O objetivo principal será o de continuar a oferecer aos doentes uma melhoria de qualidade e de esperança

média de vida. A concretização desse mesmo, enquanto (ou se) não for encontrada uma cura definitiva, passará por um melhor suporte sintomatológico, conservação da função pulmonar, controlo adequado das exacerbações e das infeções respiratórias, entre outros. Assim, é do interesse da comunidade investigar não só novos medicamentos, como também novos alvos terapêuticos e parâmetros capazes de avaliar os doentes. Estes poderão oferecer ao médico uma ideia mais precisa do estado clínico do doente o que, por sua vez, poderá permitir um tratamento mais precoce e melhor orientado às necessidades do mesmo. Neste trabalho, explora-se a FC como variável capaz de suprir essas necessidades. Com a quantidade crescente de trabalhos publicados sobre este mesmo tema, e com os resultados obtidos, começa-se a perceber que este é um parâmetro provavelmente dotado de grande relevância clínica neste contexto. Se o aumento da FC com a progressão da doença é uma causa ou uma consequência do aumento da sua gravidade é ainda desconhecido. Esta lacuna no conhecimento, aliada ao potencial, já referido, deste parâmetro, são fortes incentivos a que se continue a estudar este parâmetro no contexto da FQ.

7 – Agradecimentos

Ao professor Carlos Lopes e à Dra. Filipa Ferro pela preciosa orientação que me ofereceram.

Aos meus pais pelo apoio que vai para bem além daquilo a que os laços familiares que partilhamos exigem.

À Maria Neto pela paciência e pelo constante controlo da minha personalidade, o que me deixou com os pés bem assentes na terra.

Ao Guilherme, ao Luís e ao Maia, sem os quais não teria ninguém com quem partilhar o caos que vai na minha cabeça.

À minha tia Luísa que morreu demasiado cedo em relação ao amor que tinha pela vida.

À minha família pela certeza que por muita asneira que eu faça, estão sempre por debaixo da corda para me apanharem quando eu cair.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e aos meus colegas de curso, que me condenaram a saudades vitalícias.

Ao Zé Pereira cujo apoio estatístico durante este trabalho foi de valor indiscreto.

Ao professor Octávio, cuja mestria da razão me acompanha na luz.

8 – Bibliografia

1. Andersen, D.H. (1938) Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *American Journal of Diseases of Children*, **56**, 344.
<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.1938.01980140114013> (17 July 2017).
2. Davis, P.B. (2006) Cystic fibrosis since 1938. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **173**, 475–482.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126935> (17 July 2017).
3. Farrell, P.M. (2008) The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of Cystic Fibrosis*, **7**, 450–453.
4. Lopes, Lurdes; Marcão, Ana; Carvalho, Ivone; Sousa, Cármen; Fonseca, Helena; Rocha, Hugo; Vilarinho, L. (2016) Prevalência da Fibrose Quística em Portugal: Comparação com Outros Países da Europa. *Nascer e Crescer*, **25**, 217–21.
<http://www.scielo.mec.pt/pdf/nas/v25n2/v25n2a06.pdf%0Ahttp://www.scielo.mec.pt/pdf/nas/v25n4/v25n4a04.pdf>.
5. Stoltz, D.A., Meyerholz, D.K., Welsh, M.J., Longo, D.L., Stoltz, D.A., Meyerholz, D.K., et al. (2015) Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. *New England Journal of Medicine*, **372**, 351–362.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607428> (17 July 2017).
6. Wilschanski, M., Zielenski, J., Markiewicz, D., Tsui, L.C., Corey, M., Levison, H., et al. (1995) Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *The Journal of pediatrics*, **127**, 705–710.
7. Castellani, C., Cuppens, H., Macek, M., Cassiman, J.J., Kerem, E., Durie, P., et al. (2008) Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis*, **7**, 179–196.
8. ANFQ - Associação Nacional de Fibrose Quística | O gene da FQ.
<http://www.anfq.pt/o-que-e-a-fibrose-quistica/o-gene-da-fq/> (17 July 2017).
9. Gilligan, P.H. (2014) Infections in patients with cystic fibrosis: Diagnostic microbiology update. *Clinics in Laboratory Medicine*, **34**, 197–217.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2014.02.001>.
10. Ledder, O., Haller, W., Couper, R.T.L., Lewindon, P. and Oliver, M. (2014) Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 2: Hepatobiliary and pancreatic

- manifestations. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, **29**, 1954–1962.
11. Wilschanski, M. and Novak, I. (2013) The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, **3**, 1–17.
 12. Mackie, A.D.R., Thornton, S.J. and Edenborough, F.P. (2003) Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, **20**, 425–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12786675> (7 October 2017).
 13. Moran, A., Hardin, D., Rodman, D., Allen, H.F., Beall, R.J., Borowitz, D., et al. (1999) Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes research and clinical practice*, **45**, 61–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499886> (7 October 2017).
 14. Kasper, D.L., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Longo, D.L. (Dan L., Jameson, J.L. and Loscalzo, J. (2015) *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed., McGraw-Hill Education, New York. <http://www.worldcat.org/title/harrisons-principles-of-internal-medicine/oclc/890181375> (18 July 2017).
 15. Farrell, P.M., White, T.B., Ren, C.L., Hempstead, S.E., Accurso, F., Derichs, N., et al. (2017) Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics*, **181**, S4–S15.e1. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347616310484> (18 July 2017).
 16. Farrell, P.M.P., Rosenstein, B.J.B., White, T.T.B., Accurso, F.J., Castellani, C., Cutting, G.R., et al. (2008) Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *The Journal of ...*, **153**, S4–S14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18639722> (21 October 2017).
 17. Rosenstein, B.J. and Cutting, G.R. (1998) The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *The Journal of Pediatrics*, **132**, 589–595. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347698703440>.
 18. Sousa, M., Servidoni, M.F., Vinagre, A.M., Ramalho, A.S., Bonadia, L.C., Felício, V., et al. (2012) Measurements of CFTR-Mediated Cl[−] Secretion in Human Rectal Biopsies Constitute a Robust Biomarker for Cystic Fibrosis Diagnosis and Prognosis. *PLoS ONE*, **7**, e47708. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23082198> (18 July 2017).
 19. Naehrlich, L., Ballmann, M., Davies, J., Derichs, N., Gonska, T., Hjelte, L., et al.

- (2014) Nasal potential difference measurements in diagnosis of cystic fibrosis: An international survey. *Journal of Cystic Fibrosis*, **13**, 24–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24022019> (18 July 2017).
20. Döring, G., Flume, P., Heijerman, H. and Elborn, J.S. (2012) Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *Journal of Cystic Fibrosis*, **11**, 461–479. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137712> (17 July 2017).
 21. Yang, C., Chilvers, M., Montgomery, M., Sj, N., Yang, C., Chilvers, M., et al. (2016) Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2016*, **4**, CD001127. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27043279> (2 November 2017).
 22. Haller, W., Ledder, O., Lewindon, P.J., Couper, R., Gaskin, K.J. and Oliver, M. (2014) Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, **29**, 1344–1355.
 23. Kerem, E., Reisman, J., Corey, M., Canny, G.J. and Levison, H. (1992) Prediction of Mortality in Patients with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, **326**, 1187–1191. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199204303261804> (20 July 2017).
 24. Schluchter, M.D., Konstan, M.W. and Davis, P.B. (2002) Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Statistics in Medicine*, **21**, 1271–1287.
 25. Corey, M., Edwards, L., Levison, H. and Knowles, M. (1997) Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*, **131**, 809–814. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347697700258>.
 26. Ketchell, R.I., Roughton, M., Agent, P., Gyi, K. and Hodson, M.E. (2009) Predicting survival in end-stage cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*, **103**, 1441–1447. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.04.025>.
 27. Belkin, R.A., Henig, N.R., Singer, L.G., Chaparro, C., Rubenstein, R.C., Xie, S.X., et al. (2006) Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **173**, 659–666.
 28. Aigner, C., Jaksch, P., Seebacher, G., Mazhar, S., Wisser, W. and Klepetko, W.

- (2004) Cystic fibrosis and lung transplantation - Determination of the survival benefit. *Wiener klinische Wochenschrift*, **116**, 318–321.
29. Orens, J.B., Estenne, M., Arcasoy, S., Conte, J. V, Corris, P., Egan, J.J., et al. (2006) International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, **25**, 745–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818116> (14 August 2017).
 30. Hafen, G.M., Ranganathan, S.C., Robertson, C.F. and Robinson, P.J. (2006) Clinical scoring systems in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, **41**, 602–617.
 31. Augarten, A., Akons, H., Aviram, M., Bentur, L., Blau, H., Picard, E., et al. (2001) Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatric Transplantation*, **5**, 339–342.
<http://doi.wiley.com/10.1034/j.1399-3046.2001.00019.x> (8 August 2017).
 32. Venuta, F., Rendina, E.A., Rocca, G. Della, De Giacomo, T., Pugliese, F., Ciccone, A.M., et al. (2000) Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **119**, 682–689.
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002252230070002X> (8 August 2017).
 33. Venuta, F., Rendina, E.A., De Giacomo, T., Quattrucci, S., Vizza, D., Ciccone, A.M., et al. (1998) Timing and priorities for cystic fibrosis patients candidates to lung transplantation. *European Journal of Pediatric Surgery*, **8**, 274–277.
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0031732601&partnerID=40&md5=35d41cf0f16c0d0a823143b6d05a9c0f>.
 34. Pianosi, P., Leblanc, J. and Almudevar, a (2005) Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax*, **60**, 50–4.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1747160&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 35. Martin, C., Chapron, J., Hubert, D., Kanaan, R., Honoré, I., Paillasseur, J.L., et al. (2013) Prognostic value of six minute walk test in cystic fibrosis adults. *Respiratory Medicine*, **107**, 1881–1887.
 36. Saglam, M., Vardar-Yagli, N., Savci, S., Inal-Ince, D., Aribas, Z., Bosnak-Guclu,

- M., et al. (2016) Six minute walk test versus incremental shuttle walk test in cystic fibrosis. *Pediatrics International*, **58**, 887–893. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26756566> (18 August 2017).
37. Rosenecker, J., Höfler, R., Steinkamp, G., Eichler, I., Smaczny, C., Ballmann, M., et al. (2001) Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *European journal of medical research*, **6**, 345–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549516> (8 August 2017).
 38. Schaedel, C., de Monestrol, I., Hjelte, L., Johannesson, M., Kornfält, R., Lindblad, A., et al. (2002) Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis*. *Pediatric Pulmonology*, **33**, 483–491. <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.10100> (10 August 2017).
 39. Corey, M. and Farewell, V. (1996) Determinants of Mortality from Cystic Fibrosis in Canada, 1970-1989. *American Journal of Epidemiology*, **143**, 1007–1017.
 40. Steinkamp, G. (2002) Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*, **57**, 596–601. <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thorax.57.7.596> (8 August 2017).
 41. Smyth, R.L., Higenbottam, T., Scott, J. and Wallwork, J. (1991) The current state of lung transplantation for cystic fibrosis. *Thorax*, **46**, 213–216.
 42. de Boer, K., Vandemheen, K.L., Tullis, E., Doucette, S., Fergusson, D., Freitag, A., et al. (2011) Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*, **66**, 680–685.
 43. Stanchina, M.L., Tantisira, K.G., Aquino, S.L., Wain, J.C. and Ginns, L.C. (2002) Association of lung perfusion disparity and mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, **21**, 217–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834350> (10 August 2017).
 44. Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium (1993) Correlation between Genotype and Phenotype in Patients with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, **329**, 1308–1313. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8166795> (8 August 2017).

45. Mayer-Hamblett, N., Rosenfeld, M., Emerson, J., Goss, C.H. and Aitken, M.L. (2002) Developing Cystic Fibrosis Lung Transplant Referral Criteria Using Predictors of 2-Year Mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **166**, 1550–1555. <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200202-087OC> (16 August 2017).
46. Jensen, M.T., Marott, J.L., Lange, P., Vestbo, J., Schnohr, P., Nielsen, O.W., et al. (2013) Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. *The European respiratory journal*, **42**, 341–9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00072212%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23143550>.
47. Bradley, S., Solin, P., Wilson, J., Johns, D., Walters, E.H. and Naughton, M.T. (1999) Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest*, **116**, 647–654. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216352801?via%3Dihub> (7 October 2017).
48. Florea, V.G., Florea, N.D., Sharma, R., Coats, A.J.S., Gibson, D.G., Hodson, M.E., et al. (2000) Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. *Chest*, **118**, 1063–1068. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215377084?via%3Dihub> (7 October 2017).
49. Bell, S.C., Bowerman, A.M., Nixon, L.E., Macdonald, I.A., Elborn, J.S. and Shale, D.J. (2000) Metabolic and inflammatory responses to pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *European journal of clinical investigation*, **30**, 553–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10849026> (7 October 2017).
50. Szollosi, I., King, S.J., Wilson, J.W. and Naughton, M.T. (2011) Tachycardia in adults with cystic fibrosis is associated with normal autonomic function. *Internal Medicine Journal*, **41**, 455–461.
51. Koelling, T.M., Dec, G.W., Ginns, L.C. and Semigran, M.J. (2003) Left ventricular diastolic function in patients with advanced cystic fibrosis. *Chest*, **123**, 1488–1494. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215336801?via%3Dihub> (7 October 2017).

52. Lanza, G.A., Sgueglia, G.A., Cianflone, D., Rebuzzi, A.G., Angeloni, G., Sestito, A., et al. (2006) Relation of Heart Rate Variability to Serum Levels of C-Reactive Protein in Patients With Unstable Angina Pectoris. *The American Journal of Cardiology*, **97**, 1702–1706.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765117> (7 October 2017).
53. Bentur, L., Hino, B., Shamir, R., Elias, N., Hartman, C., Eshach-Adiv, O., et al. (2006) Impaired gastric myoelectrical activity in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, **5**, 187–191.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156919930600035X?via%3Di> hub (7 October 2017).
54. Davis, P., Shelhamer, J. and Kaliner, M. (1980) Abnormal adrenergic and cholinergic sensitivity in cystic fibrosis. *N Engl J Med.*, **302**, 1453–6.
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198006263022605> (7 October 2017).
55. Mitchell, E.A., Patel, H. and Wealthall, S.R. (1985) Cystic fibrosis heterozygotes have normal autonomic innervation of the heart. *Australian paediatric journal*, **21**, 127–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4038216>.
56. FitzSimmons, S.C. (1993) The changing epidemiology of cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*, **122**, 1–9.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002234760583478X> (21 November 2017).
57. Corey, M. and Farewell, V. (1996) Determinants of Mortality from Cystic Fibrosis in Canada, 1970-1989. *American Journal of Epidemiology*, **143**, 1007–1017.
<https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a008664> (21 November 2017).
58. Liou, T.G., Adler, F.R., Fitzsimmons, S.C., Cahill, B.C., Hibbs, J.R. and Marshall, B.C. (2001) Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*, **153**, 345–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11207152> (21 November 2017).
59. Harness-Brumley, C.L., Elliott, A.C., Rosenbluth, D.B., Raghavan, D. and Jain, R. (2014) Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis. *Journal of women's health (2002)*, **23**, 1012–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25495366> (21 November 2017).

9 - Anexos

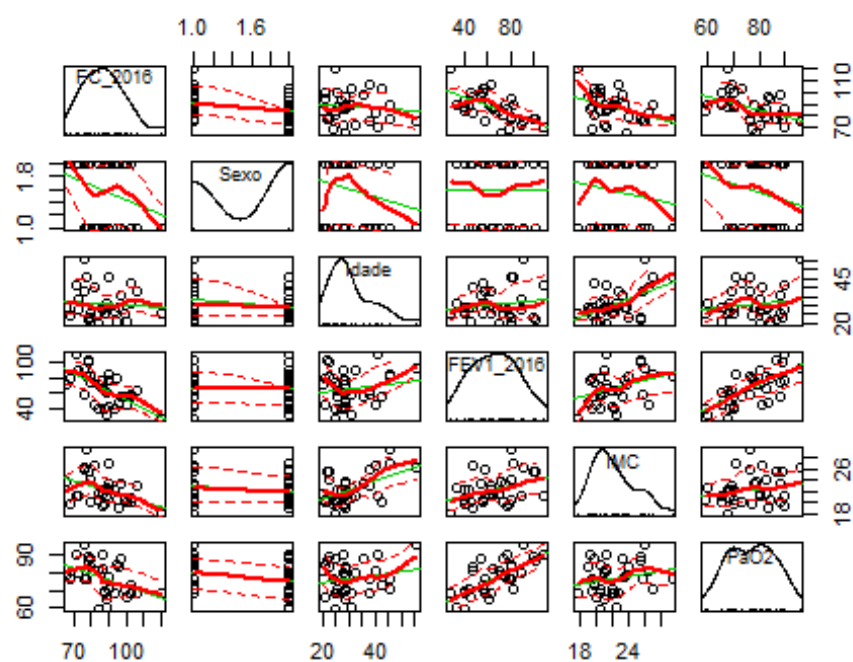


Figura 3 - Análise exploratória das variáveis

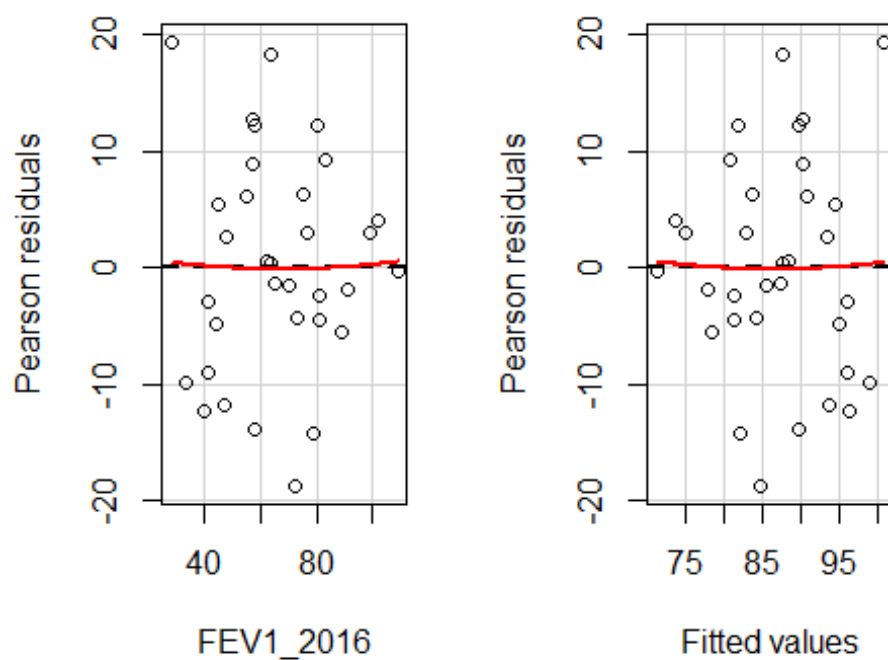


Figura 4 - Diagnóstico do Modelo Linear: Coeficientes do Modelo Linear.

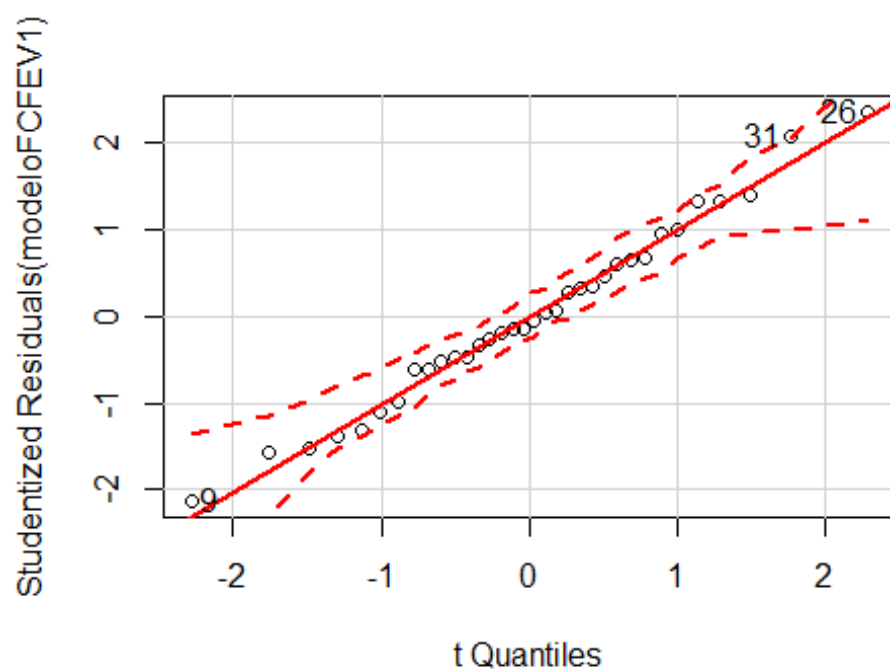


Figura 5 - Diagnóstico do Modelo Linear: Intervalos de confiança a 95% dos coeficientes.

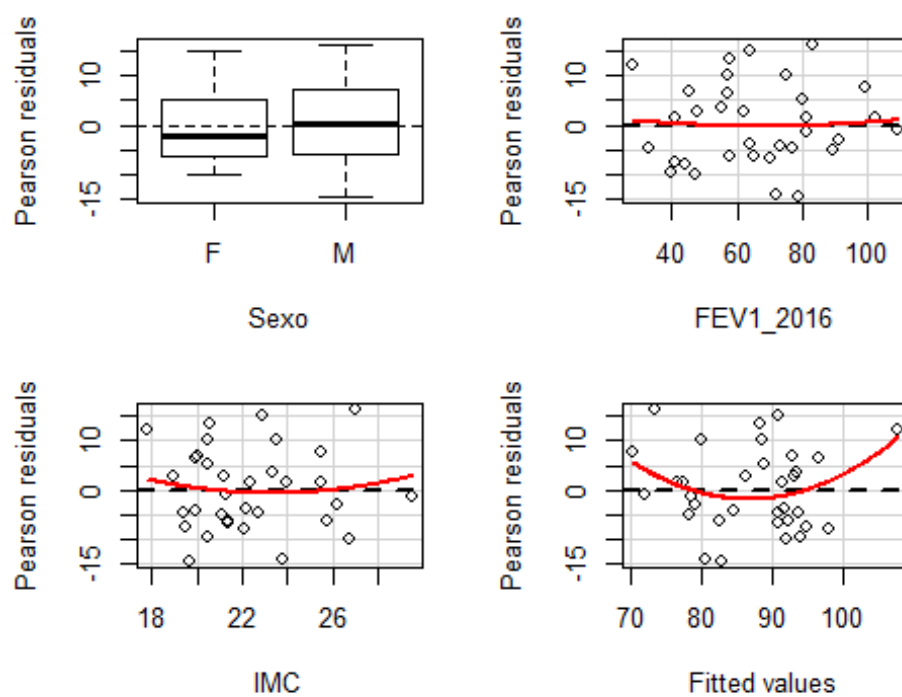


Figura 6 - Diagnóstico do Modelo Ajustado: Coeficientes do modelo linear

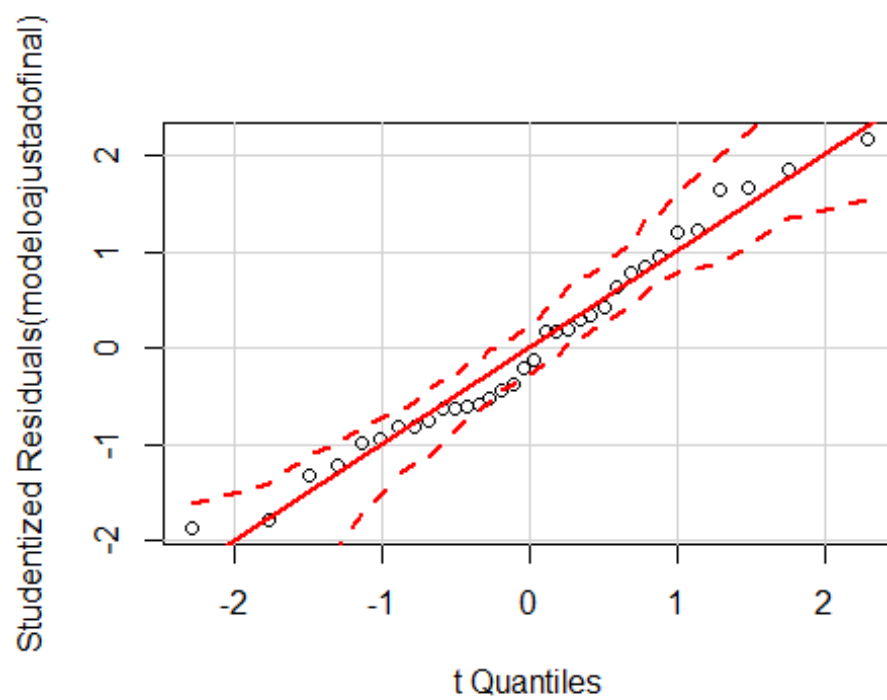


Figura 7 - Diagnóstico do Modelo Ajustado: Intervalos de confiança a 95%